

***Presentación de 4 casos de defectos de blastogénesis:  
complejo cuerpo extremidad, complejo OEIS y cordón corto***

**Wilmar Saldarriaga, M.D.<sup>1</sup>, Carolina Isaza, M.D.<sup>2</sup>**

## RESUMEN

El complejo cuerpo extremidad, el complejo OEIS (del inglés onphalocele, extrophy, imperforated ano, spinal defects) y la anomalía cordón corto, son 3 entidades que comparten alteraciones estructurales incompatibles con la vida y una prevalencia muy baja en la población general. En la literatura, la etiología de estas malformaciones ha sido estudiada por separado. En el presente artículo se describen 4 casos que nacieron en el Hospital Universitario del Valle y cumplen los criterios diagnósticos para estas entidades, y se propone que todos tienen en común el período donde se producen los defectos, que corresponde al final de la blastogénesis (cuarta semana gestacional).

**Palabras clave:** *Blastogénesis; Desarrollo embrionario; Complejo cuerpo extremidad; Complejo OEIS; Anomalía cordón corto.*

*Description of four cases defects of blastogenesis: limb body wall complex, OEIS complex and body stalk anomaly*

## SUMMARY

The limb body wall complex, the complex OEIS, and the body stalk anomaly, are three entities that share incompatible structural alterations with the life and they have a very low prevalence in the general population. In literature the etiology of these pathologies has been studied separately. We described four cases that were born in Hospital Universitario del Valle, that fulfill the criteria diagnoses for these entities and we propose that all have in common the period where the defects take place, that correspond at the end of the blastogenesis (fourth gestational week).

**Key words:** *Blastogenesis; Embryonic development; Limb body wall complex; OEIS complex; Body stalk anomaly.*

El complejo cuerpo extremidad, el complejo OEIS (del inglés onphalocele, extrophy, imperforated ano, spinal defects) y la anomalía cordón corto, son 3 entidades que por lo general están descritas por separado pero que comparten entre sus hallazgos defectos de pared abdominal con exposición de órganos y un cordón umbilical muy corto o en algunos casos ausente, con la consecuente unión del feto con la placenta a través de las vísceras expuestas. La prevalencia de estas malformaciones fetales ha sido descrita 1 entre 15.000 nacimientos, 1 entre 200.000 y 400.000 y 3 en 100.000 nacimientos en la población general y ha aumentado por el mayor conocimiento del tema y los progresos en el ultrasonido<sup>1-4</sup>.

El complejo cuerpo extremidad se caracteriza por la presencia de tejidos fibrosos que pueden comprometer las extremidades, produciendo constricciones o amputaciones, adhesiones del amnios al tubo neural, que dejan defectos

de cierre como excencefalia o encefalocele o a la pared toraco-abdominal, originando toraco/abdominosquisis. A su vez estos tejidos fibrosos también se han descrito en fetos que sólo tienen las características de la anomalía cordón corto. En el OEIS también se presenta defecto de la pared abdominal a través del cual pueden protruir vísceras abdominales y pélvicas (vejiga), acompañadas de agenesia de sacro y ano imperforado<sup>1</sup>.

Dependiendo del momento embriológico en que se haya iniciado el proceso defectuoso y a su vez el mecanismo patológico sobre el feto, se pueden encontrar diferentes partes fetales afectadas, independientes o en conjunto, como extremidades, cráneo, cara, tórax y abdomen<sup>5</sup>.

Existen diferentes teorías etiológicas para explicar la fisiopatogénesis de estas tres entidades. Una teoría sugiere que las anomalías son secundarias a una ruptura del

1. Ginecólogo y Obstetra, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: wsaldarriaga0608@yahoo.com

2. Profesora Titular, Departamento de Morfología, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: carolinaisa@uniweb.net.co

Recibido para publicación octubre 21, 2004 Aprobado para publicación junio 27, 2005

**Cuadro 1**  
**Procesos embriológicos que suceden en la blastogénesis**

Procesos	Período de inicio en semanas postfecundación	Morfogénesis
Mórula	Fecundación	
Blastocisto	1	
Disco bilaminar	2	Aparición de epiblasto
Gastrulación	3	Ectodermo mesodermo y endodermo
Formación de línea media	3	Línea media
Lateralización	3	Derecha e izquierda
Segmentación	3	Arcos branquiales, rombomeras, somitas
Neurulación	3	Placa, surco y tubo neural
Cardioangiogénesis	3	Tubos endocárdicos, corazón y vasos sanguíneos
Nefrogénesis	4	Cordones nefrogénicos, pronefros, mesonefros y metanefros
Plegamiento	4	Formación de cilindro y pared ventral del embrión
Placentación	2	

amnios, con la subsiguiente formación de bandas amnióticas que se adhieren a los diferentes tejidos en formación<sup>6</sup>. Si la ruptura ocurre en los primeros 45 días posteriores a la fecundación, se producen defectos en el cierre de la pared toraco-abdominal, del tubo neural y un pobre desarrollo o ausencia del cordón umbilical, produciendo mortalidad a 100% de los casos. Si la ruptura se produce después de 45 días, las bandas pueden ser anchas y delgadas, o largas y gruesas y se pueden adherir al cordón umbilical o a las extremidades produciendo constricciones y/o amputaciones. Si bien la causa exacta de la ruptura amniótica no se ha establecido, se sugiere que puede ser de origen infeccioso o traumático<sup>1</sup>.

La segunda teoría afirma que el proceso se inicia con una necrosis vascular del amnios, produciendo disrupciones que predisponen a adherencia de partes embrionarias al amnios en los sitios necróticos, y los defectos característicos<sup>7</sup>. Esta teoría ha sido reforzada por la relación de algunos casos de fetos cuyas madres eran consumidoras de cocaína<sup>8</sup>.

Otra opción para explicar la fisiopatogénesis de estos hallazgos es la de Streeter en 1930, donde el proceso partiría de defectos del embrión y no del amnios, defectos como fallas en el cierre del tubo neural y de la pared toraco-abdominal los cuales se adherirían al amnios con la consecuente aparición de las bandas amnióticas<sup>1,9</sup>. En algunos informes, estos defectos embrionarios se asociaron con anomalías del disco germinal<sup>10</sup>. No existe una tendencia hereditaria ni de defectos cromosómicos en ninguna de las malformaciones descritas. Sin embargo, hay un aumento en gemelos monozigóticos<sup>11,12</sup>.

Específicamente en el complejo OEIS y en el complejo

cuerpo extremidad se ha sugerido que puede tener este defecto su origen en el período de la blastogénesis<sup>13-15</sup> que comprende entre la fecundación y el día 28; durante este tiempo el óvulo fecundado se desarrolla como mórula, blastocisto, se realiza la gastrulación, desaparece la cavidad coriónica y además, en la cuarta semana se lleva a cabo el plegamiento convirtiendo el embrión en un cilindro (Cuadro 1) eventos determinantes para el normal desarrollo del período embrionario, que se inicia el día 29 y finaliza en la semana 8 postfecundación (semana 10 de amenorrea), dando paso al período fetal que se continúa hasta finalizar el embarazo<sup>13</sup>.

**Caso 1.** Paciente primigestante de 16 años procedente de área rural, con fecha de última menstruación (FUM) desconocida y sin control prenatal, que consultó por actividad uterina. Se realizó ecografía encontrándose feto vivo, cefálico con biometría promedio para 32 semanas, líquido amniótico, cordón y placenta de características normales, contorno de la pared abdominal y estructuras óseas mal definidos, además de ecos amorfos que podrían corresponder a segundo feto.

La paciente persistió con actividad uterina y hubo progresión de los cambios cervicales, y se remitió a un hospital nivel III con trabajo de parto en expulsivo. Se obtuvo recién nacido con Apgar 0/0, sin cordón umbilical, con deformidad a nivel del tronco y defecto del cierre de la pared abdominal. Presentaba cuello corto, genitales femeninos y alteraciones en extremidades inferiores (Figura 1). La radiografía anteroposterior mostró angulación escoliótica lumbar asociada con hemivértebra en L2. En miembro inferior izquierdo había ausencia de fémur, tibia y peroné, con cartílagos calcificados que podían corresponder a talo y calcáneo.

*Autopsia fetal.* Feto de sexo femenino con 1.250 g de peso. No se evidenció cordón umbilical. El intestino grueso, delgado, apéndice, hígado y bazo se encontraron por fuera de la cavidad abdominal. En los bordes del defecto de la pared abdominal se observaron adherencias placentarias. En la extremidad inferior derecha se encontró formación en garra del pie, acortamiento y sindactilia. En el miembro inferior izquierdo se observó anillo de constricción entre la pelvis y el pie. Además, ausencia de fémur, tibia y peroné. En la placenta se observaron inclusiones de pigmento en los macrófagos de Hoffbauer que indican corioamnionitis temprana, pudiendo ser ésta la causa de la ruptura amniótica y/o adherencias placentarias a los órganos abdominales y extremidades en el período embrionario, lo cual condujo al no cierre de la pared abdominal y al no desarrollo del cordón umbilical, además de los defectos en miembros inferiores. Diagnóstico final de complejo cuerpo extremidad.

**Caso 2.** Paciente primigestante de 16 años procedente de área rural, con edad gestacional de 14 semanas por amenorrea confiable y ecografía obstétrica. Debido a hallazgos de malformaciones múltiples en un primer estudio sonográfico se le realizó una ecografía nivel III en la que se encontró craneorrasquisis, gastrosquisis. Del líquido amniótico se obtuvo un cariotipo con un complemento cromosómico de 46 XX.

A las 16 semanas y 5 días se obtuvo un producto de sexo femenino que pesó 350 g, cordón umbilical con una arteria y una vena. Presentó además anencefalia y raquisquisis completa, agenesia de ojo izquierdo con fisura palpebral cerrada y muy pequeña y agenesia pulmonar izquierda; en corazón se observaron dos tubos endocárdicos separados, el derecho con aurícula y ventrículo, el izquierdo sólo con ventrículo, defecto de pared abdominal con asas intestinales, hígado, bazo y estómago cubiertos por amnios y unidos a la placenta directamente. El diafragma presentó dos hernias: por la izquierda protruyen a cavidad torácica el riñón, la glándula suprarrenal y el lado izquierdo del hígado. Por la hernia derecha protruye el riñón y la glándula suprarrenal derecha. En las extremidades se encontró pterigium axilar, agenesia de radio y pulgar bilateral, deformidad en flexión de caderas y pie equino varo bilateral. Se concluyó como diagnóstico complejo cuerpo extremidad (Figura 2).

**Caso 3.** Paciente G4 P3, a quien por sangrado vaginal se le realizó ecografía encontrando feto muerto de 10 semanas de edad gestacional por longitud craneorraquídea,



**Figura 1.** La ecografía muestra placenta unida al abdomen del feto y sin cordón umbilical; deformidad en tronco y abdomen, defecto del cierre de la pared abdominal a través del cual protruyen múltiples órganos abdominales. La radiografía anteroposterior muestra angulación escoliótica lumbar asociada con hemivértebra en L2. En miembro inferior izquierdo había ausencia de fémur, tibia y peroné, con presencia de pie.

con asas intestinales flotando en la cavidad amniótica, extremidades inferiores cortas y deformes, de sexo femenino, con un cordón umbilical muy corto con dos vasos (una arteria y una vena). Sin defectos faciales o en el SNC; en el corazón se encontró que la aurícula derecha



**Figura 2.** Feto de 16 semanas de edad gestacional que presentó defecto de pared abdominal protruyendo por el asas intestinales, hígado, bazo y estómago. Además anencefalia y raquisquisis completa; en las extremidades se encontró pterigium axilar, agenesia de radio y pulgar bilateral



**Figura 3.** Feto de 10 semanas con defecto en la pared abdominal en donde la piel se continuaba con el amnios protruyendo el hígado, estómago, asas intestinales y el bazo, con un cordón umbilical de 4 cm, con dos vasos (una arteria y una vena). Las extremidades inferiores son cortas y deformes. En los genitales externos se encontró una cloaca y en la ingle derecha un remanente de pliegues labioescrotales. Tenía escoliosis dorsal, defecto en formación de caderas y pie equino varo bilateral.

continuaba con la vena cava y el ventrículo era hipoplásico. Pulmones hipoplásicos secundarios a hernia diafragmática, a través de la cual se ascendieron los dos riñones que además eran poliquísticos. Se encontró un defecto en la pared abdominal en donde la piel se continuaba con el amnios protruyendo el hígado, estómago, asas intestinales y el bazo. El cordón umbilical midió 9 cm. En los genitales externos se encontró una cloaca y un remanente de pliegues labioescrotales en la ingle derecha. Tenía escoliosis dorsal, defecto en formación de caderas y pie equino varo bilateral. Diagnóstico: cordón corto (Figura 3).

**Caso 4.** Mujer de 31 años de edad, proveniente de área rural y con antecedente de un aborto espontáneo. Ahora con un embarazo gemelar monocorionico-biamniótico y edad gestacional de 31 semanas por amenorrea y dos ecografías. El primer ultrasonido realizado en su ciudad de origen mostró un gemelo evanescente, con gastrosquisis, mielomeningocele; no se visualizaron las extremidades inferiores. Se remitió a nivel III por trastorno hipertensivo del embarazo, además de las malformaciones mencionadas.

En la ecografía nivel III del Hospital Universitario del Valle (HUV) se encontró embarazo gemelar con un feto con biometría promedio de 31 semanas y un segundo feto con gastrosquisis y mielomeningocele, y no se visualizaron bien las extremidades. La paciente evolucionó hacia una preeclampsia severa y a pesar del manejo instaurado presentó una eclampsia anteparto. Se hizo un diagnóstico de abrupto de placenta y a través de cesárea se obtuvieron dos recién nacidos muertos. Uno sin malformaciones y el

segundo con los siguientes hallazgos en la autopsia: gastrosquisis, atrofia de miembros inferiores, dextroposición de la totalidad de los órganos abdominales, cifoescoliosis derecha, gran bolsa dependiente de región hipogástrica, que en la revisión microscópica mostró epitelio vesical, con lo cual los hallazgos se definieron como extrofía vesical, ano imperforado, genitales ambigüos, cordón de 22 cm, con una arteria y una vena. Las radiografías anteroposterior y lateral mostraron gran cifoescoliosis derecha, agenesia de sacro y dos hemivértebras cervicales. Diagnóstico: complejo OEIS.

Los cuatro casos nacieron en el Servicio de Partos del HUV entre junio, 2002 y noviembre, 2003. Las autopsias de los fetos se realizaron de acuerdo con los protocolos del Departamento de Patología del mismo hospital.

## DISCUSIÓN

Los cuatro casos presentados tienen en común un cordón umbilical corto, defecto de la pared abdominal y defectos en las extremidades. Sólo el defecto de las extremidades del primer caso corresponde a una disrupción por bandas amnióticas. De acuerdo con los criterios diagnósticos, los dos primeros casos corresponden a complejo cuerpo extremidad. El tercero correspondería a cordón corto, y el cuarto cumple con todas las características del complejo OEIS.

Cuando se revisan las alteraciones estructurales del desarrollo de estos casos, todos tienen en común el período donde se producen los defectos, que corresponde al final de la blastogénesis (cuarta semana gestacional)<sup>13,16</sup>.

Durante la cuarta semana de desarrollo fetal se llevan a cabo los siguientes eventos:

1. Cierre del tubo neural.
2. Plegamiento transversal y longitudinal del embrión (formación de la pared anterior torácica y abdominal).
3. Establecimiento de la línea media y la lateralidad.
4. Desaparición de la cavidad coriónica por expansión de la cavidad amniótica.
5. Formación del cordón umbilical.
6. Formación del sistema cardiovascular.
7. Inicio del desarrollo renal.
8. Aparición e inicio del desarrollo de las extremidades.

Al observar los posibles defectos que presentan los fetos con complejo cuerpo extremidad, complejo OEIS o la anomalía cordón corto, se observa que todos son producto de la alteración de alguno de los procesos que se llevan a cabo

durante la cuarta semana de gestación<sup>13,17-19</sup>.

El problema inicial puede estar relacionado directamente con el plegamiento del embrión, momento en el cual se desarrolla el cordón umbilical, la pared anterior abdominal y torácica. Una falla en el plegamiento o cierre incompleto de la pared ventral del embrión, genera un cordón umbilical corto al producirse la expansión de la cavidad amniótica y obliterar la cavidad coriónica, dejando el embrión prácticamente pegado de la placenta. Toda esta tensión puede llevar a defectos de la pared abdominal y del amnios. El defecto de la pared generaría la gastrosquisis, mientras que la ruptura del amnios podría terminar produciendo bandas amnióticas y sus consecuencias.

El insulto en la 4 semana de gestación debe corresponder a una alteración grave que no sólo compromete el plegamiento sino el resto de los procesos que se están dando simultáneamente<sup>4,20</sup> (Cuadro 1).

Siempre terminan estos problemas con el desarrollo de un feto no viable debido a que un defecto tan temprano genera alteraciones estructurales muy graves y complejas que alteran el campo primario del desarrollo del embrión<sup>21</sup>.

Opitz *et al.*<sup>13</sup> describen una serie de casos de fetos con malformaciones congénitas que según ellos se podrían clasificar como defectos de la blastogénesis, porque los mecanismos alterados habrían ocurrido en los primeros 28 días de gestación. Las malformaciones descritas involucran alteraciones en diversas estructuras, entre ellas incluyen el complejo cuerpo extremidad, el complejo OEIS y la anomalía cordón corto. Los 4 casos de este artículo presentan malformaciones y disrupciones similares a las descritos por ellos<sup>22,23</sup>.

La etiología de los errores de la blastogénesis es heterogénea. El principal teratógeno descrito es la diabetes no controlada al momento de la fecundación y en las primeras semanas de gestación. También se relaciona esporádicamente alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales, mutaciones en múltiples genes sin ningún patrón de herencia definido.

La importancia de la descripción de estos 4 casos radica en que al tener en cuenta los procesos morfogenéticos que están alterados y el período crítico en que se producen, es posible llegar al diagnóstico de los errores de la blastogénesis. Errores que por lo general no tienen predilección por sexo y su riesgo de recurrencia es bajo. Esta conclusión, además de dar una visión más clara de la fisiopatogénesis de estas entidades, permite un consejo genético más preciso a las parejas.

## REFERENCIAS

1. Bianchi D, Crombleholme T, D Alton M. *Fetology*. Cap 59,101. New York: McGraw Hill; 2000. p. 454- 457; 701-825.
2. Omphalocele-exstrophy-imperforate anus-spinal defects (OEIS complex). N° 258040. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [versión on line]. [fecha de acceso septiembre 15, 2004]; Baltimore: Johns Hopkins University; 2002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=omim>
3. Sosa A, Díaz L. OEIS complex. TheFetus [en línea] 1999 [octubre 15 de 2004]. Disponible en: <http://www.thefetus.net/case.php?id=608&answer=1>
4. Kalle'n k, Castilla E, Robert E, Mastroiacovo P, Kallen B. OEIS complex. Apopulation study. *Am J Med Genet* 2000; 92: 62-68.
5. Tadmor G, Kresisberg R, Achiron S, Yagel S. Limb amputation in amniotic band syndrome: serial ultrasonografic and Doppler observations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 312-315.
6. Torpin R. Amniochorionic mesoblastic fibrous strings and amniotic bands. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 91: 65-75.
7. Van Allen M, Curry C, Walden C, Gallagher L, Patten R. Limb-body wall complex: II. Limb and spine defects. *Am J Med Genet* 1987; 28: 549-565.
8. Viscarello RR, Ferguson DD, Nores J, *et al.* Limb-body wall associated with cocaine abuse: Further evidence of cocaine's tetragenicity. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 523-526.
9. De Catte L, Waterschoot T, Mares C, Goossens A, Foulon W. Umbilical cord, short umbilical cord syndrome. TheFetus [en línea] 1993 [fecha de acceso octubre 15 de 2004]. Disponible en: <http://www.thefetus.net/page.php?id=183>
10. Nevils BG, Maciulla JE, Izquierdo LA, *et al.* Umbilical cord, short umbilical cord syndrome. TheFetus [en línea] 1993 [fecha de acceso octubre 15 de 2004]. Disponible en: <http://www.thefetus.net/page.php?id=184>
11. Kahler C, Humbsch K, Schneider U, Seewald HJ. A case report of body stalk anomaly complicating a twin pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 245-247.
12. Lee D, Cottrell J, Sanders R, Meyers C, Wulfsberg E, Sun C. OEIS complex (omphalocele-exstrophy-imperforate anus-spinal defects) in monozygotic twins. *Am J Med Genet* 1999; 84: 29-33.
13. Opitz JM, Zanni G, Reynolds JF Jr, Gilbert-Barness E. Defects of blastogenesis. *Am J Med Genet* 2002; 115:269-286.
14. Haldar A, Sharma AK, Phadke SR, Jain A, Agarwal SS. OEIS complex with craniofacial anomalies-defect of blastogenesis? *Am J Med Genet* 1994; 53:212-213,
15. Keppler-Noreuil K. OEIS complex (omphalocele-exstrophy-imperforate anus-spinal defects): A review of 14 cases. *Am J Med Genet* 2001; 99: 271-279.
16. Moore KL, Persaud TVN. *Embriología clínica*. Cap 4 y 5. 6ª ed. México: Mcgraw Hill Interamericana; 1999. p. 66-98.
17. Carlsano DN. *Human embriology and evelopmental biology*. Cap 6. 2ª ed. St Louis Missouri: Mosby; 1999. p. 106-112.
18. Larsen WJ. *Human embriology*. Cap 3 and 4. 3ª ed. New York: Churcill Livingsstone; 2001. p. 53-111.
19. Keppler-Noreuil KM. OEIS complex (omphalocele-exstrophy-imperforate anus-spinal defects): a review of 14 cases. *Am J Med Genet* 2001; 99: 271-279.
20. Optiz JM. Blastogenesis and the «primary field» in human development. *Birth Defects* 1993; 29: 3-37.
21. Gilbert SF, Optiz JM. Resynthesizing evolutionary and developmental biology. *Dev Biol* 1996; 173: 357-372.
22. Optiz JM. The developmental field concept. *Am J Med Genet* 1985; 21: 1-11.
23. Gilbert SF. *Developmental biology*. Cap 3 and Cap 11. 7ª ed. Sunderland: Sinauer Associates, Inc.; 2003. p. 67-75; 345-384.